

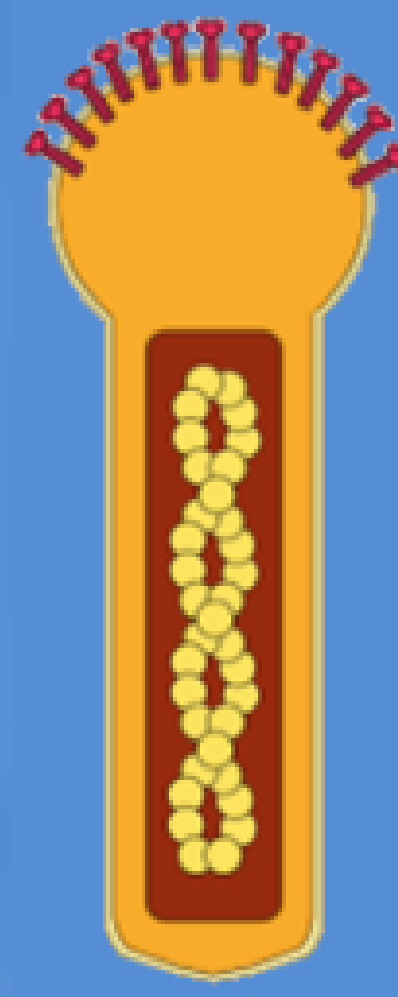
COMBINACIÓ DE LA TERÀPIA CEL·LULAR I GÈNICA PER A LA REGENERACIÓ DE TEIXITS

Victor Martinez Mateos . Grau de Microbiologia. Universitat Autònoma de Barcelona

INTRODUCCIÓ:

La medicina regenerativa es una ciència destinada a la reparació, el reemplaçament o la regeneració de cèl·lules, teixits i òrgans¹.

La teràpia cel·lular consisteix en introduir noves cèl·lules en un teixit per tractar una alteració i junt amb la teràpia gènica, que aporta gens funcionals, promouen la regeneració de teixits.



Els baculovirus són uns virus dsDNA circular patògens d'artròpodes², que no presenten toxicitat ni poden replicar-se per si sols en mamífers. Poden transportar gran quantitat de material genètic i són capaços de transduir eficientment un ampli rang de cèl·lules de mamífers³.

REGENERACIÓ DE LESIONS EN EL CARTÍLAG ARTICULAR

- Transducció de cèl·lules mare amb Bac-CB i Bac-CI indueix la condrogènesis.

Les cèl·lules mare mesenquimals(MSCs) transduïdes amb Bac-CB i Bac-CI , però no amb Bac-CT, es veuen induïdes a realitzar un procés de condrogènesis³.

-La expressió de la BMP-2 promou la formació de cartílag.

Els condrocits diferenciats a partir de MSCs o aïllats del propi organisme, que expressen la BMP-2, presenten major formació de matriu cartilaginosa⁴. Els condrocits transduïts poden transplantar-se directament a la lesió per realitzar un procés de regeneració *in vivo* o poden ser retinuts en una bastida, que es cultivada en un bioreactor per després implantar-la a la zona afectada, donant un procés de regeneració *ex vivo*⁵.

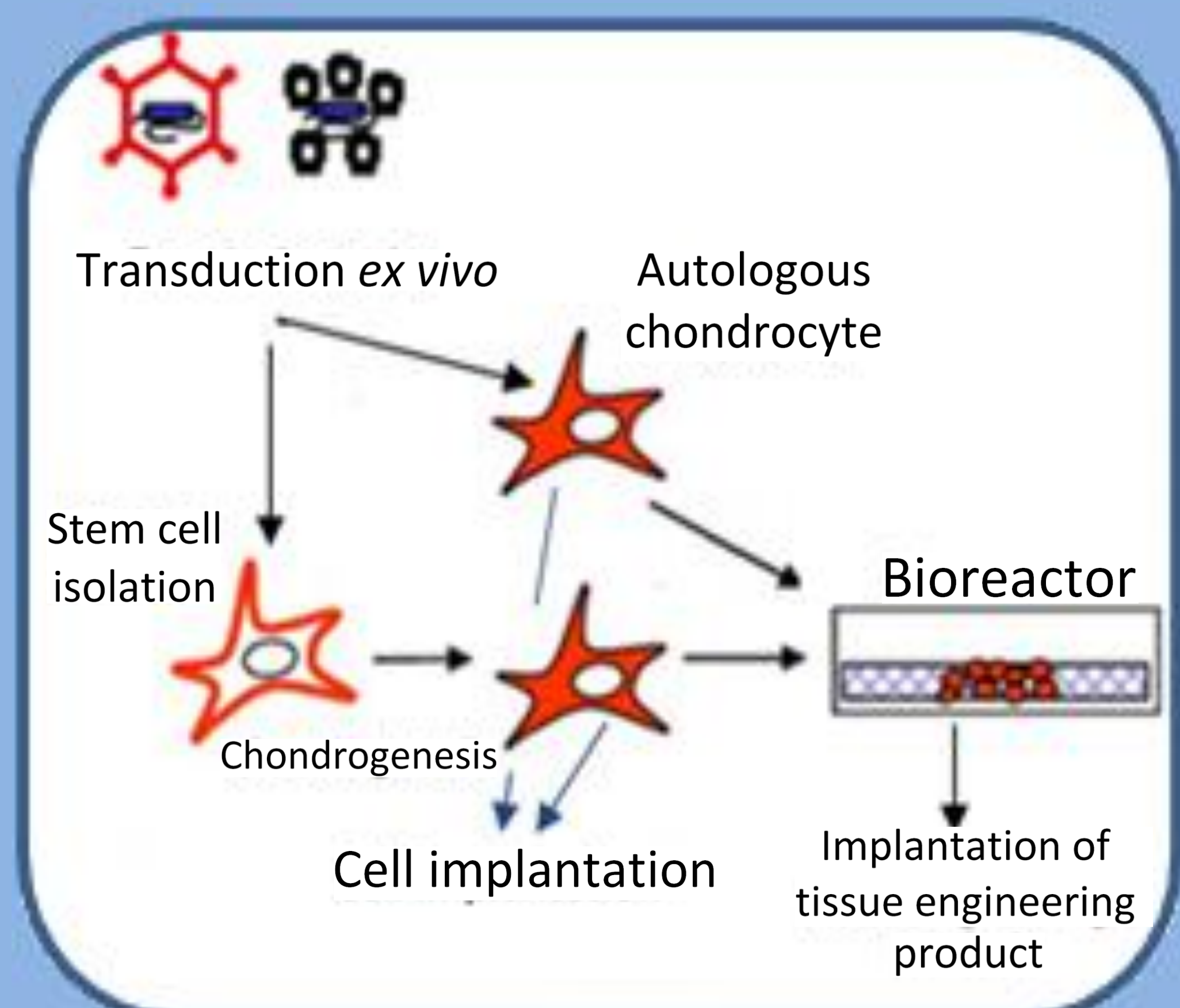


Figura 1. Mostra dues de les alternatives més utilitzades per la reparació del cartílag articular. Imatge extreta i modificada de (Gelse *et al*)⁵.

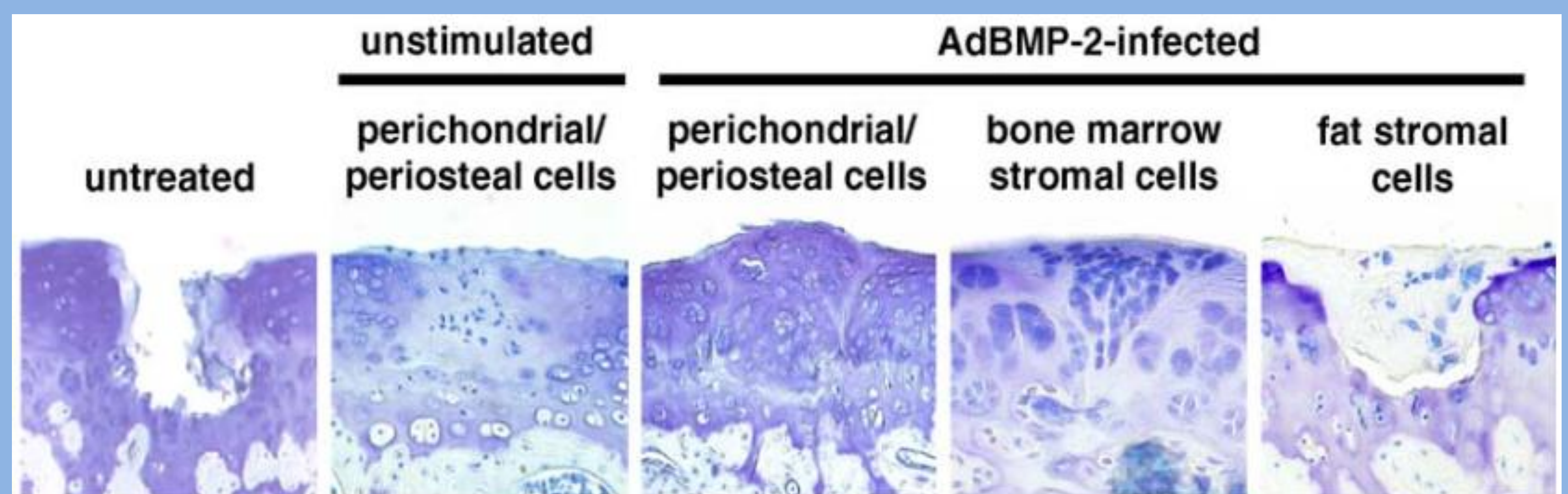


Figura 2. Mostra la reparació de la mateixa lesió en el cartílag articular en diferents conills, on la lesió ha estat no tractada o tractada de diferents formes. La preparació ha estat tenyida amb blau de toluïdina, que té la capacitat de tenyir cartílag jove. Imatge extreta i modificada de (Gelse *et al*)⁵.

REGENERACIÓ DE *BONE SEGEMENTAL DEFECTS*:

-Transducció de MSCs amb Bac-CB regeneren la lesió.

-Cotransducció Bac-CB i Bac-CV millora la regeneració.

La transducció de Bac-CB i Bac-CV amb una ràtio de 4:1, respectivament , millora la regeneració del teixit ossi degut a la seva vascularització⁶.

-Expressió persistent de VEGF i BMP-2 optimitza el procés.

La expressió d'aquests vectors es transitòria(2 setmanes),però s'ha dissenyat un sistema dual de vectors de baculovirus que produeix una recombinació flipasa/Frt , amb la formació d'un episoma, capaç de produir una expressió més persistent (48 dies)⁷. S'ha demostrat que aquest sistema en cèl·lules mare adiposes(ASCs) millora la regeneració òssia.

Figura 4. Mostra una microtomografia computaritzada de la regeneració de *bone semgmental defects* emprant diferents tractaments. A. (Bastida + ASCs no transduïdes.) B. (Bastida + ASCs expressant transitòriament BMP2 i VEGF.) C. (Bastida + ASCs expressant persistentment BMP-2 i VEGF.). Imatge extreta i modificada de (Lin *et al*)¹⁷.

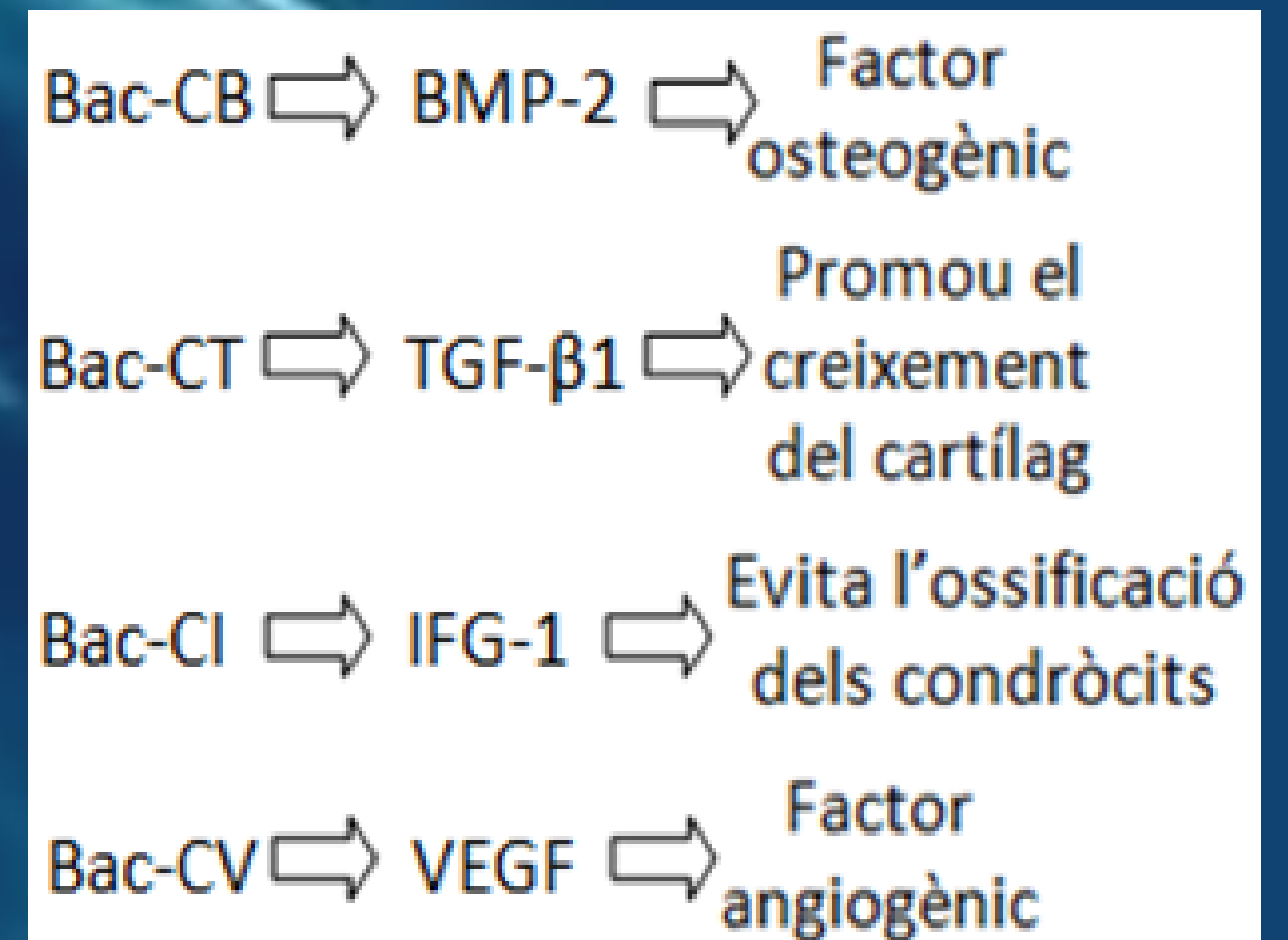
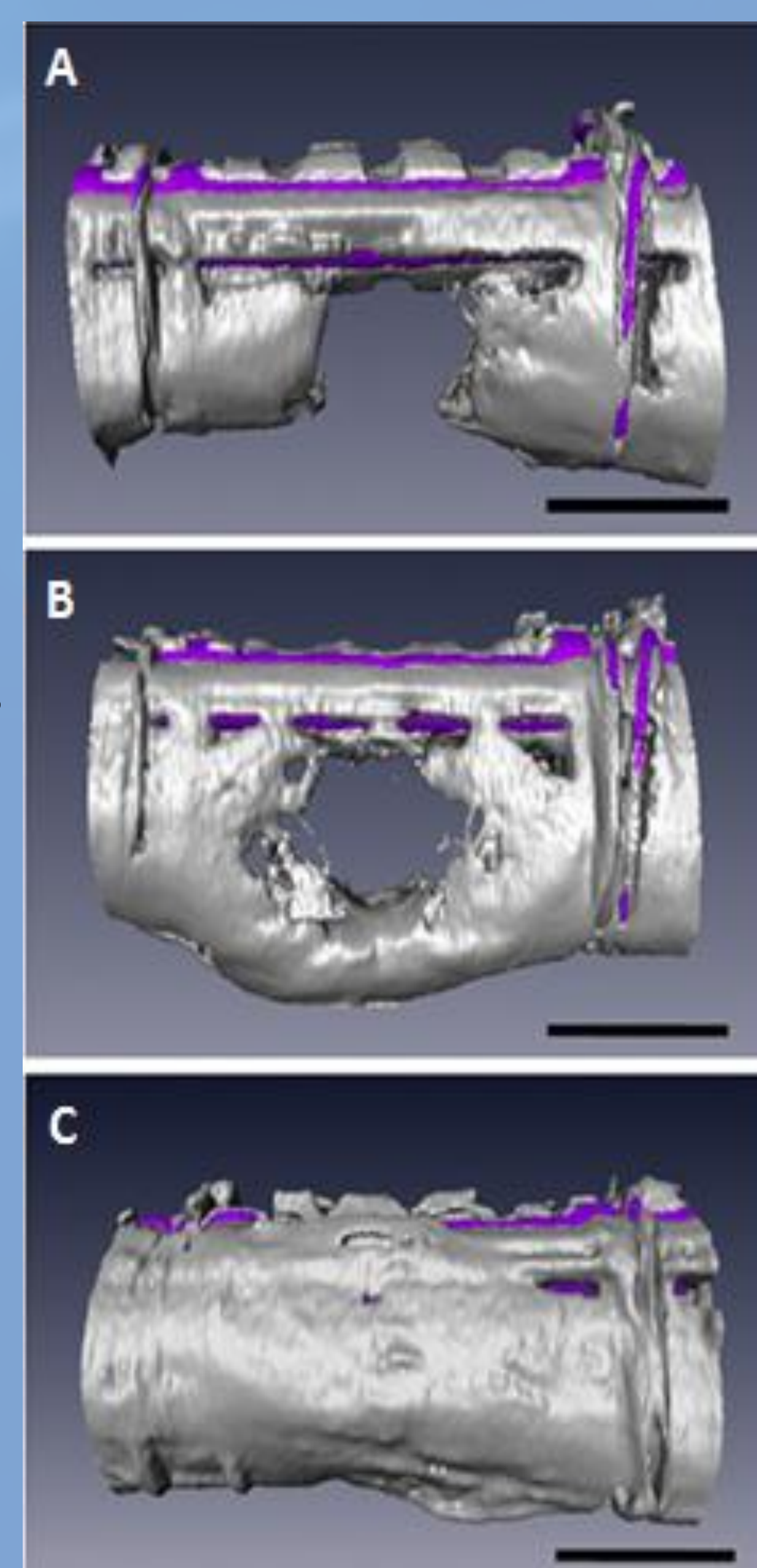


Figura 3. esquema on es mostra els diferents vectors, la proteïna que expressen i la funció d'aquestes proteïnes.

CONCLUSIONS:

- Les característiques dels baculovirus fan d'ells una bona eina per a la medicina regenerativa
- És una teràpia segura degut a que els vectors són incapaços de incorporar-se al material cromosòmic i acaben sent degradats .
- Es necessari estudi en models animals mes semblant a humans.
- Per la optimització del procés s'ha de tenir en compte tres elements: la quantitat de factor expressat, la MOI de cada vector i el número de subcultius que ha patit cada línia cel·lular.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA:

1. Daar, A. S., & Greenwood, H. L. (2007). A proposed definition of regenerative medicine. *J Tissue Eng Regen Med*, (April),179–84. 2. I Edward K. Wagner, Martinez J. Hewlett. *Basic Virology*, 2^a. ed. Blackwell, 2005. 3. Sung, L. Y., Lo, W. H., Chiu, H. Y., Chen, H. C., Chung, C. K., Lee, H. P., & Hu, Y. C. (2007). Modulation of chondrocyte phenotype via baculovirus-mediated growth factor expression. *Biomaterials*, 28(23), 3437–3447 4. Airene K. J., Hu Y. C., Kost T. A., Smith R. H., Kotin R. M., Ono C., Matsuura Y., Wang S., Ylä-Herttuala S. (2013). Baculovirus: an insect-derived vector for diverse gene transfer applications. *Molecular Therapy : The Journal of the American Society of Gene Therapy*, 21(4), 739–49. 5. Gelse, K., & Schneider, H. (2006). Ex vivo gene therapy approaches to cartilage repair. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(2), 259–284. 6. Lin, C. Y., Chang, Y. H., Lin, K. J., Yen, T. C., Tai, C. L., Chen, C. Y., ... Hu, Y. C. (2010). The healing of critical-sized femoral segmental bone defects in rabbits using baculovirus-engineered mesenchymal stem cells. *Biomaterials*, 31(12), 3222–3230. 7. Lin, C. Y., Lin, K. J., Kao, C. Y., Chen, M. C., Lo, W. H., Yen, T. C., ... Hu, Y. C. (2011). The role of adipose-derived stem cells engineered with the persistently expressing hybrid baculovirus in the healing of massive bone defects. *Biomaterials*, 32(27), 6505–6514.